多奈哌齐和维生素E对轻度认知功能障碍的疗效评价

评价者:黄智恒, 王丽娟

(广东省人民医院神经科, 广州 510080)

[关键词] 轻度认知功能障碍; 多奈哌齐; 维生素E
[中图分类号] R749.1
[文献标识码] A
[文章编号] 1671-5144(2005)06-0328-04

Donepezil and Vitamin E for the Treatment of Mild Cognitive Impairment//Reviewers: HUANG Zhi-heng, WANG Li-juan

Key words: mild cognitive impairment; Donepezil; vitamin E

Reviewers' address: Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China

1 文献类型

治疗。

2 证据水平

1b。

3 文献来源

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 2379-2388.

4 背 景

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的过渡状态,MCI患者比正常老年人发生痴呆的比例高10倍,且2/3的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者是由MCI转变而来。如果能在此阶段采取有效措施干预认知功能的发展过程,将有可能降低痴呆的发病率。多奈哌齐已被批准用于AD治疗,维生素E作为抗氧化剂亦用于AD的治疗,而二者对延缓MCI发展为AD的作用尚未确定。

5 目 的

评价多奈哌齐和维生素E对延缓MCI发展为AD的疗效。

6 条 件

美国和加拿大的69个研究中心参加。
研究时间:1999年3月至2004年1月。

7 方 法

该研究为随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计的多中心临床试验。

8 对 象

入组标准:(1)遗忘型MCI:①有记忆下降的主诉并经知情者证实;②记忆测查异常,在教育匹配正常对照组逻辑记忆延迟回忆分值1.5D以下;③全面认知功能及日常生活能力保留;④根据美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所/老年性痴呆及相关疾病学会的诊断标准,临床未达到痴呆。(2)年龄55~90岁。(3)简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)24~30分。(4)视力听力能满足神经心理检查。(5)血维生素B12水平、甲状腺功能正常,梅毒血清学反应阴性。(6)心电图正常。(7)临床痴呆量表评分0.5。(8)有照料者。(9)签署知情同意书。

排除标准:(1)有脑血管疾病,Hachinski缺血评分>4;(2)抑郁,Hamilton抑郁量表评分>12;(3)头颅CT或MR显示中枢神经系统有梗塞、感染或局灶损害;(4)有内科疾病或精神疾病影响其参加研究;(5)妊娠、哺乳妇女;(6)正在服用维生素补充剂或复合维生素片;(7)同期服用拟胆碱能或抗

[评价者简介] 黄智恒(1975-),女,广东广州人,主治医师,医学硕士,主要研究方向为老年性痴呆症的临床研究。

胆碱能药物及对认知功能有不良影响的药物。

9 干 预

769例 MCI 患者入选,随机分配到多奈哌齐组(多奈哌齐起始剂量 5 mg/d,6 周后增加至 10 mg/d)、大剂量维生素 E 治疗组(维生素 E 起始剂量 1 000 IU/d,6 周后增加至 2 000 IU/d)和安慰剂组(复合维生素片,其中含维生素 E 15 IU)。随访 36 个月,每 6 个月复查神经心理测试及功能量表评分。

10 评价指标

主要终点指标:患者进展为临床诊断可能或很可能 AD。根据美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所/老年性痴呆及相关疾病学会的诊断标准,由中心评定委员会确认研究对象已经进展为临床可能或很可能 AD,则停止双盲下服用研究药物,改为服用开放标签的多奈哌齐,直至研究期结束。

次要终点指标:简易精神状况检查量表评分;阿尔茨海默病评定量表(Alzheimer's disease assessment scale-Cognitive, ADAS-Cog)评分;临床痴呆症量表(clinical dementia rating, CDR)总评分及各分项得分;日常生活能力量表(ability of daily living scale, ADLs)评分;总体衰退量表(general deterioration scale, GDS)评分;一组神经心理检查包括纽约大学段落回忆测验,分类流畅性测验,符号数字模式测验、数字删减测验,波士顿命名试验,数字倒背试验,画钟试验,迷宫测试。

11 结果

769 例 MCI 患者随机入组,多奈哌齐治疗组 253 例,维生素 E 治疗组 257 例,安慰剂组 259 例。三组在性别、年龄、ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS 等评分和 ApoE ε4 基因携带各方面无差异。

主要终点指标:769 名 MCI 患者中,共有 214 例发展为痴呆,其中 212 例诊断为可能或很可能 AD,1 例为混合型痴呆,1 例为原发性进行性失语。总计研究人群每年有 16%进展为 AD。36 个月随访期结束,MCI 患者转化为 AD 的风险,多奈哌齐组(危险比 0.80, 95%CI 0.57~1.13, P=0.42)及维生素 E 组(危险比 1.02, 95%CI 0.74~1.41, P=0.91)与安慰剂组相比差异均无统计学意义(表 1)。每 6 个月的评估显示,维生素 E 组在研究期内任一个时间段与安慰剂组相比均无差异,而多奈哌齐组在 6 个月(P=0.004)及 12 个月(P=0.04)转化为 AD 的风险较安慰剂组低。12 个月末,安慰剂组 38 例患者进展为 AD,维生素 E 组 33 例,多奈哌齐组 16 例。36 个月末,安慰剂组 73 例患者进展为 AD,维生素 E 组 76 例,多奈哌齐组 63 例,三组间差异无统计学意义。

表 1 进展为 AD 的风险比

	所有 MCI 患者		携带 ApoE ε4 基因的 MCI 患者	
	风险比(95%CI)	P 值	风险比(95%CI)	P 值
多奈哌齐组 vs 安慰剂组				
12 个月	0.42(0.24~0.76)	0.004	0.34(0.16~0.69)	0.003
24 个月	0.64(0.44~0.95)	0.03	0.54(0.35~0.86)	0.009
36 个月	0.80(0.57~1.13)	0.21	0.66(0.44~0.98)	0.04
维生素 E 组 vs 安慰剂组				
12 个月	0.83(0.52~1.32)	0.43	0.78(0.46~1.34)	0.37
24 个月	0.95(0.67~1.36)	0.79	0.95(0.64~1.41)	0.79
36 个月	1.02(0.74~1.41)	0.91	0.95(0.66~1.36)	0.77

次要终点指标:ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS评分及包括记忆、执行、语言、视空间能力 4 个领域的一组认知功能测评,评价与基线比较的平均变化,维生素 E 组除了在执行能力、语言能力方面略有改善外,其余与安慰剂组无差异,且改善局限在头 18 个月。多奈哌齐组在 ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS 评分及记忆、语言、总认知评分的改善方面均优于安慰剂组,差异有统计学意义,但亦只在治疗初期 18 个月,后期则与安慰剂组无差异(表 2)。

ApoE ε4 基因携带者例数分别为:安慰剂组 136 例,多奈哌齐组 147 例,维生素 E 组 141 例,三组 ApoE ε4 基因携带者共计 76%三年后进展为 AD(P<0.001),而多奈哌齐治疗能使携带 ApoE ε4 基因的 MCI 患者进展为 AD 的风险减低近 1/3(表 1)。

本研究共有 230 例脱落,安慰剂组 66 例,多奈哌齐组 92 例,维生素 E 组 72 例,三组间无差异(P=0.90),其中 47 例是由于不良反应,105 例撤回知情同意,23 例死亡(经判定与治疗无关)。多奈哌齐组不良反应较安慰剂组多,常见有胃肠道症状、肌肉痛性痉挛、睡眠障碍等(表 3)。

12 结 论

维生素 E 并不能使 MCI 患者获益。尽管多奈哌齐在治疗初期 12 个月能降低 MCI 转化为 AD 的风险,但在治疗三年后其转化率并不比安慰剂组低。

13 注 释

资金来源:50%来自美国国家老年学会基金,50%由辉瑞公司及卫材公司资助。

循证医学 http://www.jebm.cn

表2 与基线比较认知及功能指标评分的变化

各项测评指标	6个月	12个月	18个月	24个月	30个月	36个月
MMSE						
多奈哌齐组	0.06±2.03*	-0.31±2.25**	-0.52±2.46**	-0.98±2.54**	-1.47±3.04	-2.31±3.72
维生素E组	-0.53±2.28	-0.54±2.28	-0.96±2.61	-1.21±2.78	-1.75±3.09	-2.20±3.64
安慰剂组	-0.36±2.02	-0.80±2.34	-1.02±2.61	-1.49±2.90	-1.77±3.24	-2.75±4.04
ADLs						
多奈哌齐组	-0.21±3.43	-1.41±4.48	-1.78±5.02	-3.09±6.24	-4.44±7.39	-6.26±8.67
维生素E组	-0.34±4.29	-1.08±4.90	-2.13±5.76	-2.84±6.16	-4.16±7.46	-5.63±8.75
安慰剂组	-1.06±4.54	-1.44±5.00	-2.34±6.02	-3.43±6.73	-5.00±8.05	-6.39±8.99
CDR						
多奈哌齐组	0.05±0.66	0.25±0.92**	0.51±1.18**	0.87±1.55	1.19±1.69	1.60±2.09
维生素E组	0.17±0.70	0.51±1.21	0.75±1.44	1.02±1.76	1.26±1.89	1.67±2.18
安慰剂组	0.14±0.86	0.40±1.28	0.72±1.55	0.97±1.76	1.26±2.15	1.64±2.55
GDS						
多奈哌齐组	-0.01±0.52*	0.11±0.57	0.19±0.66**	0.32±0.73	0.45±0.78	0.59±0.89
维生素E组	0.11±0.49	0.21±0.61	0.27±0.73	0.42±0.80	0.51±0.85	0.64±0.96
安慰剂组	0.07±0.53	0.15±0.65	0.27±0.73	0.38±0.81	0.48±0.87	0.56±0.99
改良ADAS-Cog						
多奈哌齐组	-1.23±4.74*	-0.55±5.20**	0.03±5.64**	0.35±6.23	2.05±6.74	3.12±7.39
维生素E组	-0.47±5.06	0.27±5.20	0.49±5.42	1.15±6.37	2.48±6.68	3.98±7.56
安慰剂组	-0.09±4.38	0.60±4.96	0.99±6.07	1.02±6.27	2.65±7.02	3.72±8.54
记忆功能						
多奈哌齐组	0.01±0.51*	0.00±0.57	-0.03±0.57**	-0.07±0.59	-0.32±0.60	-0.26±0.60
维生素E组	-0.10±0.48	-0.08±0.49	0.12±0.55	-0.12±0.57	-0.43±0.55	-0.31±0.59
安慰剂组	-0.17±0.47	-0.10±0.51	-0.15±0.52	-0.11±0.55	-0.34±0.55	-0.28±0.62
执行功能						
多奈哌齐组	0.09±0.36	0.11±0.40	0.03±0.42	-0.01±0.45	-0.06±0.46	-0.16±0.48
维生素E组	0.11±0.41**	0.04±0.41	0.00±0.42	0.03±0.45	0.00±0.47	-0.19±0.48
安慰剂组	0.04±0.42	0.05±0.44	-0.02±0.45	0.01±0.48	-0.08±0.51	-0.19±0.53
语言功能						
多奈哌齐组	0.09±0.24*	0.04±0.22**	0.04±0.24*	-0.03±0.25	-0.06±0.29	-0.11±0.32
维生素E组	0.07±0.23**	0.05±0.26**	0.02±0.28**	-0.03±0.31	-0.05±0.33	-0.10±0.35
安慰剂组	0.03±0.23	0.00±0.24	-0.03±0.24	0.00±0.27	-0.04±0.28	-0.08±0.33
视空间能力						
多奈哌齐组	0.00±0.32	0.00±0.32	-0.05±0.32	-0.06±0.35	-0.14±0.35	-0.14±0.34
维生素E组	0.03±0.34	-0.01±0.35	-0.02±0.33	-0.04±0.34	-0.07±0.36	-0.12±0.37
安慰剂组	-0.01±0.34	0.02±0.32	-0.04±0.36	-0.06±0.39	-0.09±0.39	-0.11±0.39
总认知评分						
多奈哌齐组	0.18±0.82*	0.15±0.92**	0.01±0.96*	-0.16±1.03	-0.59±1.18	-0.67±1.24
维生素E组	0.10±0.81*	0.00±0.90	-0.13±0.94	-0.16±1.07	-0.54±1.14	-0.70±1.21
安慰剂组	-0.12±0.80	-0.03±0.86	-0.24±0.96	-0.15±1.09	-0.53±1.17	-0.65±1.35

注：* 表示与安慰剂组比较 $P<0.01$，** 表示与安慰剂组比较 $P<0.05$。

14 评 论

随着全球人口老龄化，今后几十年痴呆发病率会进一步增高，AD不但严重影响老年人的生活质量，也在经济和精神上成为社会和家庭的沉重负担。MCI是AD的高危人群，早期干预MCI对预防AD、减少AD发病具有积极作用。

维生素E作为抗氧化剂，此前的研究认为它可以减少无认知功能障碍的老年人发生AD的危险，并且能减慢中重度AD的进展，由于它经济且相对安全而被广泛用于治疗和预防痴呆[1,2]。本研究结果则显示维生素E对减低MCI进展为AD的风险毫无作用，详细的神经心理检查亦表明维生素E对MCI患者的多个认知领域的改善与安慰剂组相比

表 3 不良反应 %

不良反应	多奈哌齐组	维生素 E 组	安慰剂组
腹泻	16.7*	10.2	6.6
肌肉痛性痉挛	16.3*	1.2	1.9
失眠	10.8*	3.1	1.9
恶心	8.4*	1.2	1.9
噩梦	6.8*	0.4	1.6
支气管炎	6.4	2.4	3.1
烂便	6.0**	2.7	1.6
呕吐	6.0**	2.7	1.9
关节炎	5.2**	2.0	1.6
白内障摘除	4.8	5.9	2.7

注:* 表示与安慰剂组比较 $P<0.01$,** 表示与安慰剂组比较 $P<0.05$。

没有明显差异。

AD患者胆碱能缺乏被认为与其认知减退及行为异常密切相关。胆碱酯酶抑制剂(anticholinesterase inhibitor, AchEI)通过竞争性抑制乙酰胆碱酯酶,减少乙酰胆碱降解,增加脑内乙酰胆碱含量,从而改善认知功能,是目前唯一公认的有效治疗 AD 认知症状的药物。MCI 被认为是 AD 的前期状态,MCI 患者脑部在病理学上已表现出 AD 极早期的病理学变化[3],因而 AchEI 理论上能延缓或阻止 MCI 发展为 AD。

多奈哌齐是第二代 AchEI, 已被美国食品药品管理局批准用于 AD 的治疗。既往研究显示,多奈哌齐治疗后 MCI 患者部分认知领域评分有所改善[4],但这些研究观察期都比较短,极少超过 1 年,通常为 6 个月左右。本研究显示,在开始治疗的 12 个月,它能降低 MCI 向 AD 发展的风险,但在 3 年治疗期结束时,它的作用与安慰剂无差异。神经心理检查结果显示,在治疗初期的 18 个月,它对 MCI 的多个认知领域均有改善,但在后续治疗中这种作用彻底消失,患者的认知功能评分以与安慰剂组接近的速度逐渐下降。尽管整体结果为阴性,该研究仍肯定了多奈哌齐在治疗初期对 MCI 的疗效,而它在后期治疗中作用消减的理论依据并未明了。目前另一个 AchEI(艾斯能)延缓 MCI 进展的研究期为 4 年的大型多中心随机对照试验正在进行中,结果我们拭目以待[5]。

MCI 是一组具有异质性的临床实体,它可能进展为 AD、血管性痴呆或其他痴呆,最终转化为 AD 的亚型才最有可能从 AD 的特异性治疗中获益。最近有人提出, 遗忘型 MCI 是具有较高风险转化为 AD 的一种 MCI 亚型[6]。本研究特异性选取遗忘型 MCI作为研究对象,使试验更有针对性。但是,即使严谨地加以区分,它仍然可能包含了一部分有记忆减退的正常老人、非进展性的认知缺损、AD 的前期、其他神经系统退行性变痴呆的前期等。这可能造成对治疗反应的差异,是影响药物疗效的因素之一。将 MCI 从痴呆中划分出来,作为一个整体来研究, 虽便于临床应用, 但是不能体现 MCI 的异质性。因此须建立更恰当的指标,使其在合适的评分范围内具有良好的敏感性和特异性,将具有不同预后特点的 MCI 个体区分开来, 不但有助于筛选真正的高危个体,而且有利于评价药物疗效[7]。

目前对于 MCI 的诊断主要依赖于认知功能检测的结果。由于以往 AD 的研究相对成熟,故一开始不免沿用评价 AD 的量表来评价 MCI,但是二者具有不同的认知损害特点,有其局限性。这就要求建立灵活、实用、恰当的标准化测量工具,对 MCI 患者认知功能下降程度进行统一描述,希望在 MCI 研究中建立公认的标准和研究方法,从而使各方面的研究具有可比性。

本研究脱落率较高,这是该领域许多研究共同存在的问题。由于关于痴呆的研究对象多为老年人群,有其相应代谢特点,又常伴有心脑血管及其他系统疾病,存在合并用药问题,容易因为不良反应、撤回知情同意书甚或死亡而导致病例脱落,脱落率高必然影响到疗效的客观评估。本研究完成了 36 个月的观察期非常不易。随着研究期的增长,一部分有 AD 进展风险的患者脱落、死亡,一部分已进展为 AD,可能影响了后期的统计效度,因此有必要扩大样本量进一步验证药物疗效。

此外, 对 MCI 的早期治疗尚存在风险与获益的评价问题,其一正如本研究所示,多奈哌齐的不良反应较安慰剂高,其二,详细的神经心理学检测所发现的有限的评分改善,是否说明对临床一定有意义,正如本研究发现尽管多奈哌齐在使用早期能在一定程度上减慢 MCI 认知能力的减退,但服药 3 年后并不能减低 MCI 进展为 AD 的风险, 因此对 MCI 治疗的契机尚需进一步研究。

本研究是迄今以来观察期最长,入选病例最多的关于 MCI 疗效的随机双盲对照试验, 为 MCI 的治疗提供了重要的循证医学证据,为进一步深入研究提供了宝贵经验。MCI 的许多方面仍存在争议,但它是进行预防性治疗的最佳阶段,我们期待更多更高质量的大型临床试验, 为 MCI 的治疗提供更多的循证医学证据。 (下转第 334 页)

循证医学 http://www.jebm.cn

的详细数据资料进行再度较为细致的分析、评价，结果显示对预防具有中高危因素的卒中病史患者再发，联合双嘧达莫和阿司匹林治疗比单用阿司匹林更有效。Leonardi-Bee等新近报道的一项Meta分析得出降低非致死性脑梗塞和心肌梗塞复发率，双嘧达莫和阿司匹林联合用药组的确要强于单用阿司匹林组[4]。

ESPS2研究中最常见的副反应是头痛，多见于单用缓释型双嘧达莫治疗组，继续坚持服药或经简单对症治疗多数可缓解。然而虽然ESPS2临床试验涉及多个中心，样本例数大，采用随机、双盲法，但是ESPS2的设计仍存在不足之处，其一，阿司匹林剂量是否偏小，是否应增设中高剂量阿司匹林组方更有说服力？其二，单设安慰剂对照显然对患者不利，会增高卒中再发率，故存在伦理问题。此外，值得一提的是，由于双嘧达莫的头痛等副作用发生率较高，400 mg/d对于中国人剂量是否偏大？因此，笔者认为在我国实施有针对性的大型临床研究是必须的。

CAPRIE临床试验结果显示[5]，在心脑缺血性疾病的二级预防中，氯吡格雷作用优于阿司匹林，尤其是在伴有糖尿病、高脂血症和心脏搭桥术后的患者。此后，MATCH研究组纳入7 599例近期缺血性卒中或TIA患者[6]，进一步评估氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(75 mg/d)联合与单用氯吡格雷(75 mg/d)控制具有高风险性卒中和TIA病史患者发生脑梗塞、心肌梗塞等严重血管事件的疗效和安全性，追踪随访18个月，结果表明，氯吡格雷和阿司匹林联用组与单用氯吡格雷组差异并无统计学意义(15.7% vs 16.7%)，反而增加了出血风险(2.6% vs 1.3%)。该项大型临床试验结果提示，针对缺血性脑血管病的二级预防，联合应用氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(75 mg/d)须谨慎。

目前一项基于ESPS2研究的大型（中国38个研究中心参与）临床试验，称着“有效避免卒中复发的预防性方案—PRoFESS”正在全球24个国家的600个中心全面展开。与ESPS2研究不同的是，PRoFESS试验不设单纯安慰剂对照组，主要目的是比较艾诺思(缓释型双嘧达莫+阿司匹林，剂量用法同ESPS2)与氯吡格雷(75 mg)预防卒中的有效性和安全性；同时观察比较二者添加血管紧张素受体阻断剂替米沙坦(美卡素)的效果。这项临床试验预计于2008年结束，其研究结果我们拭目以待。

[参 考 文 献]

[1] Bradberry JC, Fagan SC, Gray DR, et al. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke [J]. J Am Pharm Assoc (Wash DC), 2004, 44(2 Suppl 1): S46-S56.

[2] Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention for stroke after CAPRIE and ESPS-2. Opinion 1 [J]. Cerebrovasc Dis, 1998, 8(2): 73-75.

[3] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86.

[4] Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials [J]. Stroke, 2005, 36(1): 162-168.

[5] Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events [J]. Drug Saf, 1999, 21(4): 325-335.

[6] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9431): 331-337.

（推荐者：王丽娟）

[收稿日期] 2005-10-24

（上接第331页）

[参 考 文 献]

[1] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study [J]. JAMA, 2002, 287(24): 3230-3237.

[2] Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease [J]. JAMA, 2002, 287(24): 3223-3229.

[3] Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment [J]. Ann Neurol, 2001, 49: 202-213.

[4] Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial [J]. Neurology, 2004, 63: 651-657.

[5] Rafael A, Rivas V, Cecilia M, et al. Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target [J]. Arch of Clin Neuropsychology, 2002, 19(2004): 11-27.

[6] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. J Intern Med, 2004, 256: 183-194.

[7] Luis CA. Mild cognitive impairment: directions for future research [J]. Neurology, 2003, 61: 438-444.

（推荐者：王丽娟）

[收稿日期] 2005-11-22

循证医学 http://www.jebm.cn